

15/5/1
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

007089887

WPI Acc No: 1987-089884/198713

XRAM Acc No: C87-037310

New alpha-benzylidene-gamma-butyrolactone or gamma-butyrolactam deriv. -
useful as antimicrobials or tyrosine kinase inhibitors

Patent Assignee: KANEGAFUCHI CHEM KK (KANF)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 62039564	A	19870220	JP 85178357	A	19850813	198713 B
JP 93023262	B	19930402	JP 85178357	A	19850813	199316

Priority Applications (No Type Date): JP 85178357 A 19850813

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 62039564	A		8		
JP 93023262	B		8	C07D-207/36	Based on patent JP 62039564

Abstract (Basic): JP 62039564 A

Butyrolactam derivs. of formula (1) and their salts are new; where Ar is a gp. of formula (a) (wherein R3 and R4 are 1-4C alkyl) or 2,5-di(anilinocarbonyloxy) phenyl; X is -(CH2)2- or 1,2-phenylene; Y is oxygen atom or NH.

USE/ADVANTAGE - (1) are useful as antimicrobials or tyrosine kinase inhibitors. (1) may be administered orally or rectally or parenterally in form of tablets, capsules, granules, syrup, suppositories, ointments, injection, etc. at a dose of 10 mg -10 g (20 mg - 5 g) a day for an adult.

In an example, to 15 ml dry THF was suspended 1.80g NaH (oily, 60% content) under N2 atmos., and then a soln. of 5.35g 4-t.-butyldimethylsilyloxy- 3,5-dimethyl- thiomethylbenzaldehyde and 1.91g 1-acetyl-2-pyrrolidone in 15 ml dry THF was added under ice cooling. The mixt. was warmed slowly up to room temp. and stood for 4 hrs. After the reaction completion, 5 ml MeOH was added to the chilled reaction mixt., which was then poured into 80 ml cold water. The mixt. was adjusted to pH 2 with 6N H2SO4 and extd. with CHCl3 (30 ml x 4). The extract was dried on MgSO4 and as evaporate in vacuo, and the residue crystallised from EtOAc to give 1.18g of (1) (Ar = 3,5-di(methylthiomethyl) -4-hydroxyphenyl; X = -CH2CH2-, Y = NH), m.pt. 189-192 deg.C.

0/0

Title Terms: NEW; ALPHA; BENZYLIDENE; GAMMA; BUTYROLACTONE; GAMMA;
BUTYROLACTAM; DERIVATIVE; USEFUL; ANTIMICROBIAL; TYROSINE; KINASE;
INHIBIT

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-207/36

International Patent Class (Additional): A61K-031/34; A61K-031/40;

C07D-207/38; C07D-209/34; C07D-307/32; C07D-307/83

File Segment: CPI

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-39564

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)2月20日

C 07 D 207/38

7242-4C

209/34

7306-4C

307/32

6640-4C

307/83

6640-4C

// A 61 K 31/34

A E D

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

31/40

A D Z

⑮ 発明の名称 α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体

⑯ 特 願 昭60-178357

⑰ 出 願 昭60(1985)8月13日

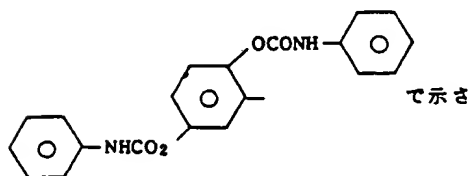
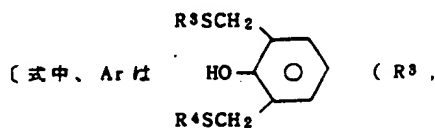
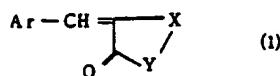
⑱ 発 明 者 白 石 忠 義 高砂市西畑3丁目8番14号
 ⑱ 発 明 者 嶋 田 善 夫 加古川市加古川町河原321の2
 ⑱ 発 明 者 布 施 佳 秀 高砂市高砂町沖浜町2の63
 ⑱ 発 明 者 今 井 直 博 明石市太寺1-6-23
 ⑱ 発 明 者 山 下 勝 治 神戸市須磨区高倉台8-14-10
 ⑱ 発 明 者 山 下 俊 章 加古川市新神野8-16-1
 ⑲ 出 願 人 鐘淵化学工業株式会社 大阪市北区中之島3丁目2番4号
 ⑳ 代 理 人 弁理士 浅野 真一

明 細 書


1. 発明の名称 α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体

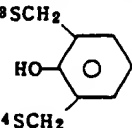
2. 特許請求の範囲

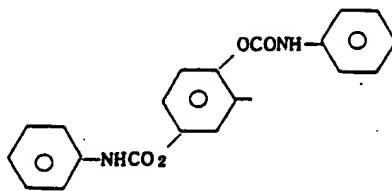
(1) 下記一般式(1)で表わされる α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタムおよびその塩の塩。



れる置換フェニル基を表わし、Xは-(CH₂)₂

-を表わすか、または  を表わし、Yは酸素原子またはNHを表わす。]

(2) Arが  (R³, R⁴は前記に同じ)で表わされる置換フェニル基である特許請求の範囲第1項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体およびその塩の塩。

(3) Arが  で表わされる置換フェニル基である特許請求の範囲第1項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体。

物の塩としては本発明の化合物と塩基から造塩可能な任意のものが対象となる。具体的には例えば(1)金属塩、特にアルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウムとの塩、(2)アンモニウム塩、(3)アミン塩、特にメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ヘキサメチレンジイミン、アニリン、ピリジン等との塩がある。これらの塩を抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤として使用する場合には生理的に許容されるものを選ぶべきである。

本発明による化合物の代表例をあげれば表1の様になる。

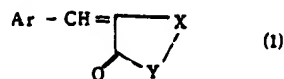
(以下余白)

表 1

化合物 番 号	A ₁	X	Y	分 子 式 (分子 量)	融 点 (°C)	元 素 分 析					
						C		H		N	
						実験値	理論値	実験値	理論値	実験値	理論値
I		-CH ₂ -CH ₂ -	NH	C ₁₀ H ₁₀ NO ₂ S ₂ 309.45	189-192	58.58	58.22	6.25	6.19	4.81	4.63
I			NH	C ₁₀ H ₁₀ NO ₂ S ₂ 309.45	141-148	64.13	63.84	5.21	5.86	3.68	3.92
II		-CH ₂ -CH ₂ -	O	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₆ 444.45	165-165.5	67.28	67.56	4.48	4.54	6.48	6.30

本発明の一般式(1)で表わされる化合物を合成する方法には次の様なものが挙げられる。例えば、

(a)一般式(1)



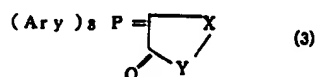
(Ar, X, Yは、いずれも前記に同じ)

で表わされる化合物は、O. Ister らの方法

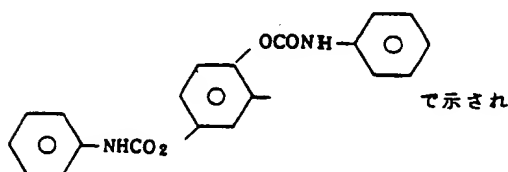
[ヘルベティカ・キミカ・アクタ(Helv. Chim. Acta), 40, 1242(1957)]、G. A. Howie らの方法[ジャーナル・オブ・メデイシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.) 17, 840(1974)]、H. Wamhoff らの方法[シンセシス(Synthesis), 881(1976)]等に従つて、一般式(2)



(Ar は前記に同じ)で表わされるベンズアルデヒドと、一般式(3)

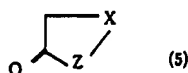


キル基を示す)で表わされるアシル基、またはトリアルキルシリル基を示す]で示されるか、または



る置換フェニル基を表わす]

で表わされるベンズアルデヒド類と、式(5)

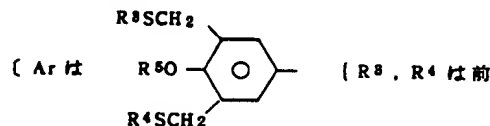


[Xは前記に同じ、Zは酸素原子またはNH、NH(COR') (R' は水素またはC₁~C₄のアルキル基を示す)を示す]で表わされる化合物とを無触媒下に、或は酸または塩基を触媒として縮合することにより合成することができる。

触媒として用いる酸としては硫酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のプロトン

(ここでAryはアリール基、X, Yは前記に同じ)で表わされるイリドとを反応させる事により合成することができる。本合成法は、いわゆるウィッティヒ反応を用いるものであるが、上記一般式(2)と反応させるイリドとしては上記の一般式(3)で表わされる化合物以外にトリアルキルホスフィン、トリアリールアルシンから誘導されるイリドも同様用いる事ができる。

(b)前述の一般式(1)で表わされる化合物は、H. Zimmer らの方法[ジャーナル・オブ・オルガニク・ケミストリー(J. Org. Chem.) 24, 28(1959); ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリク・ケミストリー(J. Het. Chem.) 2, 171(1965)]等に従つて、一般式(4)



記に同じ、R⁵はC₁~C₈のアルキル基、ベンジル基、COR⁶ (R⁶は水素またはC₁~C₈のアル

基類、三フッ化ホウ素等のルイス酸類を挙げることができる。触媒として用いることができる塩基としてはモノエタノールアミン、ピリジン、1,8-アザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基; 酢酸ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物; リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド; ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート; 水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物が挙げられる。無触媒下或は使用した触媒によりR⁵のアルキル基、ベンジル基、アシル基またはトリアルキルシリル基が反応生成物内に残っている場合には、これらR⁵を脱離する事により目的物を得る事ができる。R⁵の脱離法としては、R⁵がアルキル基である場合には、塩化アルミニウム等のハロゲン化アルミニウム、三臭化ホウ素、臭化水素等のハロゲン化水素等の酸を用いる開裂法、あるいはその他のエーテル開裂法がある。またR⁵がベンジル基である場合には、前述のエーテル開裂法に加えてパラジウ

(4) Xが CH_2CH_2 で表わされるか、又は

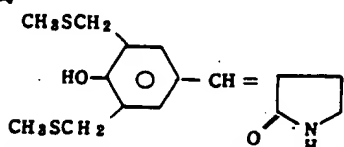


で表わされる特許請求の範囲第1項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体およびその塩の塩。

(5) Yが酸素原子で表わされる特許請求の範囲第1項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトン誘導体およびその塩の塩。

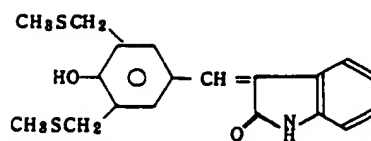
(6) YがNHで表わされる特許請求の範囲第1項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクタム誘導体およびその塩の塩。

(7) 式



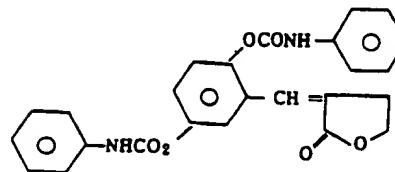
で表わされる特許請求の範囲第1項、第2項、第4項または第6項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクタム誘導体及びその塩。

(8) 式



で表わされる特許請求の範囲第1項、第2項、第4項または第6項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクタム誘導体及びその塩。

(9) 式



で表わされる特許請求の範囲第1項、第3項、第4項または第5項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、抗菌作用及びチロシンキナーゼ阻害作用を有し、また多くの有機化合物の中間体とし

て有用な α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体並びにその塩の塩及びこれを有効成分とする抗菌剤並びにチロシンキナーゼ阻害剤に関するものである。

(従来の技術)

本発明による化合物は文献未記載の新規化合物であり本発明者らにより初めて合成されたものである。

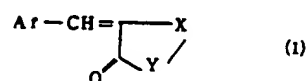
(発明が解決しようとする問題点)

本発明者らは、本発明による新規 α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体が、多く有機化合物の中間体として有用であり、かつそれ自体が抗菌作用並びにチロシンキナーゼ阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

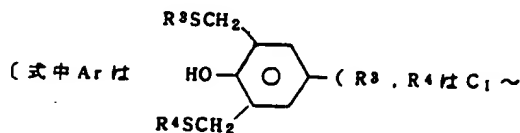
(問題点を解決するための手段及び作用効果)

本発明による新規化合物は下記の一般式(1)で表わされる α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体およびその塩の塩

可能なものの塩である。



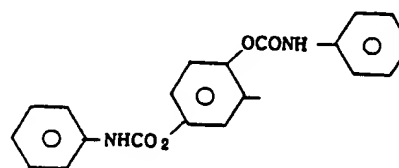
(1)



(式中 Ar は

R⁴SCH₂

C₄ のアルキル基を示す)または



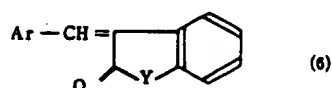
で示される

置換フェニル基を表わし、Xは $-(\text{CH}_2)_2-$ を表わすか、または C_4 のアルキル基を表わし、Yは酸素原子またはNHを表わす。]

本発明による一般式(1)で表わされる化合物のうち、フェノール性水酸基をもつ化合物は塩基と塩を形成することが可能であり、本発明による化合

ム炭素等の貴金属触媒を用いる接触還元法等により脱離することができる。R⁸がアシル基である場合には、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、あるいは水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物等の塩基を用いて加水分解する事により脱離することができる。R⁸がトリアルキルシリル基である場合には、水、メタノール、酸またはフッ素イオン等により脱離することができる。またN-アシルラクタムを使用して反応させた場合、そのアシル基が生成物内に残っているときには、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物等の塩基を用いて加水分解する事により脱離させて目的物を得る事ができる。

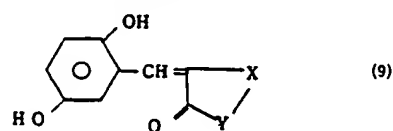
(c)一般式(6)



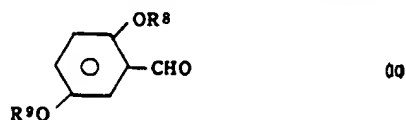
(Ar, Yは前記に同じ)

で表わされる化合物は、前述の一般式(2)で表わされるベンズアルデヒドと、一般式(7)

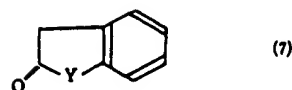
ズアルデヒドを前述の一般式(3)で表わされるイリドと前項(a)の様なウィッツィヒ反応を用い反応させて得られる一般式(9)



で表わされる化合物、あるいは一般式(10)



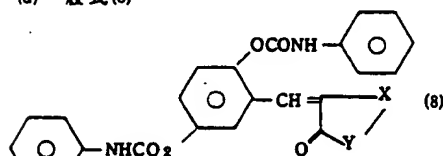
[R⁸, R⁹はC₁~C₈のアルキル基、ベンジル基、COR¹⁰(R¹⁰は水素またはC₁~C₈のアルキル基を示す)で表わされるアシル基またはトリアルキルシリル基を示す]で表わされるベンズアルデヒド類と前述の一般式(6)で表わされる化合物とを前項(b)の様な方法を用い、反応及びR⁸, R⁹の脱離を行う事によつて得られる前述の一般式(9)で表わされる化合物、或は2,5-ジヒドロキシベンズアルデヒドと前述の一般式(7)で表わされる化合



(Yは前記に同じ)

で表わされる化合物とを塩基触媒を用いて反応させる事により合成される。この反応は、いわゆるクネーフエナーゲル反応として知られている反応を用いるものであり、触媒として用いる事が出来る塩基としてはアンモニア、一級または二級アミンまたはそれらの塩がある。用いることができる塩基およびその塩の具体例を挙げれば、ピペリジン、ピロリジン、酢酸アンモニウム、酢酸ピペリジニウム等がある。

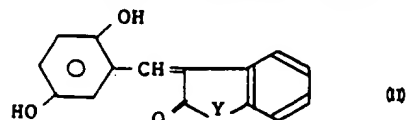
(d)一般式(8)



(X, Yは前記に同じ)

で表わされる化合物は、2,5-ジヒドロキシベン

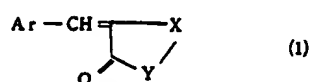
物とを前項(c)の様なクネーフエナーゲル反応を用い反応させる事により得られる一般式(11)



(Yは前記に同じ)

で表わされる化合物、以上これら一般式(9), (11)で表わされる化合物とフェニルイソシアナートとを無触媒下、酸又は塩基触媒下で反応させる事により得られる。触媒としている酸としては塩酸等のプロトン酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム等のルイス酸類を挙げることができる。触媒として用いる事ができる塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基、酢酸ナトリウム等のカルボン酸アルカリ金属塩等が挙げられる。

本発明による一般式(1)



(Ar, X, Yは前記に同じ)

で表わされるα-ベンジリデン-γ-ブチロラク

トンまたは γ -ブチロラクタム誘導体及びその塩塩可能なものの塩は、抗菌剤並びにチロシンキナーゼ阻害剤として有効である。

化合物Ⅱの抗菌活性をペーパーディスク法で測定した。即ち各微生物 10^5 個/mlを接種したミューラー・ヒントン・アガー平板培地を調製し、その上に化合物Ⅱのエタノール溶液(10mM)を添加後、風乾したペーパーディスクを置き、33℃で20時間培養し、形成された生育阻止円の径を測定した。その結果バチラス・サブチリス PCI 219 に対し14mm、スタフィロコッカス・アウレウス に対し15mm、キャンディダ・アルビカンズ に対し12mmの阻止円を示し、本発明による化合物はグラム陽性菌及び酵母に対して有用である事がわかった。

チロシンキナーゼは発癌機構に関与していることが知られており、チロシンキナーゼ阻害剤は制癌剤あるいは発癌防止剤として有用である可能性を示唆している。本発明の化合物によるチロシンキナーゼ阻害作用はS.Cohenらのチロシンキナ

ンキユベーションした。次いで(γ - 32 P)ATP (3000Ci/mmol, 0.1 μ Ci)を添加し、最終70 μ lとし、更に0℃で15分間インキユベーション後、反応液50 μ lをワットマン3MM伊紙に染みこませた後、直ちに10%トリクロ酢酸-10mMピロリン酸ナトリウム水溶液で反応を停止した。伊紙を同液で充分に洗浄し、次いでエタノールで洗浄後、乾燥し、液体シンチレーション・カウンターを用いて伊紙に残存する放射能を測定しこの値をAとした。同時に対照として、EGFを添加しない反応、試料を添加しない反応、及びEGFと試料とを添加しない反応を行い同様の測定を行い各B、C及びDとした。

チロシンキナーゼ阻害率は下記の式により求めた。

$$\text{阻害率(\%)} = \left(1 - \frac{A-B}{C-D}\right) \times 100$$

表2に本発明による化合物のチロシンキナーゼ阻害作用を示す。この結果から本発明による化合物はチロシンキナーゼを強く阻害する事が分る。

ーゼ活性測定法(ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカルケミストリー(J.Biol.Chem.))、

257, 1528(1982))を参考として測定した。

ヒト癌細胞由来樹立株A-431を牛胎児血清10%ストレプトマイシン(50 μ g/ml)、ペニシリンG(50国際単位/ml)及びカナマイシン(50 μ g/ml)を含有するダルベッコ変法イーグル培地(日本製薬㈱)中、37℃ 5%CO₂条件下で培養した。得られた細胞を上記のS.Cohenらの方法に準じて処理し、上皮細胞増殖因子受容体-チロシンキナーゼ複合体を含有する膜標品(以下、膜標品と略記する)を得た。この膜標品を可溶化することなく以下の測定に用いた。

N-2-ハイドロキシエチルピペラジノ-N'-2-エタンスルホン酸緩衝液(20mM, pH7.4), MnCl₂(1mM), 牛血清アルブミン(7.5 μ g), 膜標品(蛋白として10 μ g)にジメチルスルホキシドに溶解した試料を加え、0℃で5分間インキユベーション後、上皮細胞増殖因子(以下、EGFと略記する)100ngを加え、0℃で15分間イ

表 2

化合物	濃度(μ M)	阻害率(%)
I	100	98
II	100	100
III	100	90

急性毒性

ICR系雌性マウス(体重23~26g)を用い、1群6匹とした。化合物(I)~(III)を0.2% Tween 80を含む2.5%アラビアゴム水溶液に懸濁したものを0.1ml/10g体重の割合で経口投与した。投与後2週間にわたり、一般症状を観察して死亡例/供試例数を求め50%致死量LD₅₀(mg/kg)を推定した。その結果、本発明の化合物(I)~(III)は1000mg/kg投与でも死亡例が観察されず化合物(I)~(III)のLD₅₀は1000mg/kg以上であると推察され、低毒性であることがわかった。

調剤および投与量

本発明による抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤としては経口経腸または非経口的投与による

製剤のいずれをも選ぶことができる。具体的製剤としては錠剤、カプセル剤、細粒剤、シロップ剤、坐薬、軟膏剤、注射剤等を挙げることができる。本発明による抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤の製剤の担体としては、経口、経腸、その他非経口的に投与するために適した有機または無機の固体または液体の、通常は不活性な薬学的担体材料が用いられる。具体的には、例えば結晶性セルロース、ゼラチン、乳糖、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物性および動物性脂肪および油、ガム、ポリアルキレングリコールがある。製剤中の担体に対する本発明抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤の割合は0.2~100%の間で変化させることができる。又、本発明による抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤は、これと両立性の他の抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤その他の医薬を含むことができる。この場合、本発明の抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤がその製剤中の主成分でなくてもよいことはいうまでもない。

セチル-2-ピリドン1.91gとを乾燥THF 15mlに溶解したものを、氷浴上で攪拌しながら加え、ゆつくり室温まで昇温後、4時間反応させた。反応終了後、冷却した反応液にメタノール5mlを加え、この混合物を冷水80mlに注ぎ入れた。これを6N硫酸でpH2に調整し、クロロホルム30mlで4回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え、晶析を行ない目的とする化合物Iを1.18g得た。

実施例2 化合物IIの合成

3,5-ジメチルチオメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド3.64gとオキシインドール2.00gとをエタノール80mlに溶解し、エタノールアミン0.2mlを加え、攪拌しながら16時間加熱還流した。室温に冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルを担体とし、クロロホルムを溶出液とするカラムクロマトグラフィーにより精製した。目的物質を含む画分を集めて溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加えて晶析を行ない目的とする化

本発明による抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤は一般に所望の作用が副作用を伴うことなく達成される投与量で投与される。その具体的な値は医師の判断で決定されるべきであるが、一般に成人1日当り10mg~10g、好ましくは20mg~5g程度で投与されるのが普通であろう。なお、本発明の抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤は有効成分として1mg~5g、好ましくは8mg~1gの単位の薬学的製剤として投与することができる。

(実施例)

次に本発明化合物の製造例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

実施例1 化合物Iの合成

水素化ナトリウム(油性、含有量60%)1.80gに窒素下、乾燥テトラヒドロフラン(THF)15mlを加え懸濁し、この懸濁液に4-ターシャリーブチルジメチルシリルオキシ-3,5-ジメチルチオメチルベンズアルデヒド5.85gと1-ア

合物IIを3.04g得た。

実施例3 化合物IIIの合成

α -(2,5-ジヒドロキシベンジリデン)- γ -ブチロラクトン1.99gをジオキサン100mlに懸濁し、ピリジン5滴を加えた後、フェニルイソシアナート3.82gをジオキサン30mlに溶解した溶液を加え、7時間加熱還流した。冷却後、反応混合液に水を加えた後、エーテルにて抽出した。エーテルを留去した後、残渣をエタノールより晶析し、化合物IIIを1.35g得た。

特許出願人 鐘淵化学工業株式会社

代理人 井理士 浅野真一

特開昭62-39564 (8)

手続補正書 (第 号)

昭和 61 年 3 月 27 日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

1. 事件の表示



昭和 60 年 特 許 第 178357 号

2. 発明の名称 α -ベンジラジン- γ -ブチロラクトンまたは
 γ -ブチロラクトン誘導体

3. 補正をする者 特許出願人
事件との関係

住所 大阪府北区中之島三丁目2番4号

氏名 (名称) (094) 越前化学工業株式会社

代表者 新納真人

4. 代理人

住所 〒550 大阪市西区京町堀1丁目13番2号
森屋ビル5階

氏名 (0912) 弁理士 浅野 真一

5. 補正命令の日付

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象 明細書、発明の詳細な説明、欄

特許庁

61.3.31

8. 補正の内容 明細書 第1項を「 α -ベンジラジン- γ -ブチロラクトン誘導体」に訂正する。

(1) 発明の詳細な説明の欄の補正

イ. 明細 12 頁 3 ~ 4 行

「1,8-アザビシクロ」を「1,8-ジアザ
ビシクロ」に訂正する。

ロ. 同 14 頁 末行

「で表わされる化合物は」の次に「次の様
な方法により合成される。即ち」を加入す
る。

ハ. 同 15 頁 下から 4 行

「を用い、反応及び R^6 , R^9 」を「を用い
反応し、次いで R^6 , R^9 」に訂正する。

ニ. 同 16 頁 7 ~ 8 行

「反応させる事により得られる」を「反応
させる方法である」に訂正する。

ホ. 同 16 頁 8 行

「触媒としている酸」を「触媒として用い
る酸」に訂正する。

ヘ. 同 17 頁 8 行

「ペーパーディスク」の次に「(8 mm)」
を加入する。

ト. 同 17 頁 10 行 ~ 12 行、

「バチラス・サブチリス」の次に

「(Bacillus subtilis)」を加入する。

「スタフィロコッカス・アウレウス」の次

に「(Staphylococcus aureus)」を加
入する。

「キャンディダ・アルビカンズ」の次に

「(Candida albicans)」を加入する。

チ. 同 17 頁 14 行

「有用」を「有効」に訂正する。